

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2001081049

PUBLICATION DATE : 27-03-01

APPLICATION DATE : 13-09-99

APPLICATION NUMBER : 1/258375

APPLICANT : IYAKUHIN FUKUSAYOU HIGAI KYUUSAI KENKYU SHINKO CHOSA KIKO;

INVENTOR : REKA RAJU JUNEJA;

INT.CL. : A61K 45/06 A61K 39/395 A61P 1/00 A61P 1/04 A61P 31/04

TITLE : THERAPEUTIC AGENT/PROPHYLACTIC FOR GASTRITIS/STOMACH ULCER OR DUODENAL ULCER

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject therapeutic agent/prophylactic developing a strongly bactericidal effect on a specific bacterium, safer and more effective than a conventional therapy of concomitant use of medicines by making the therapeutic agent/prophylactic include an agglutination active factor to the bacterium and an acid secretion, inhibitor.

SOLUTION: The therapeutic agent/prophylactic comprises (A) an agglutination active factor to a bacterium of the genus *Helicobacter* and (B) an acid secretion inhibitor. The component A is preferably a polyclonal body derived from an egg of fowl. The component B is preferably a histamine H2 receptor blocking agent and/or a proton pump inhibitor. The bacterium is preferably at least one kind selected from the group consisting of *Helicobacter pylori*, *Helicobacter cinaedi*, *Helicobacter fennelliae*, *Helicobacter heilmannii*, *Helicobacter rappini*, etc. In the component A, in the case of a polyclonal antibody having  $\geq 256$  agglutination antibody titer, preferably 10 mg to 10 g/50 kg B.W. per time of the polyclonal antibody is orally administered.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-81049

(P2001-81049A)

(43) 公開日 平成13年3月27日 (2001.3.27)

| (51) Int.Cl. <sup>7</sup>    | 識別記号 | F I           | キーワード* (参考) |
|------------------------------|------|---------------|-------------|
| A 6 1 K 45/06                |      | A 6 1 K 45/06 | 4 C 0 8 4   |
| 39/395                       |      | 39/395        | D 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 P 1/00                 |      | A 6 1 P 1/00  |             |
| 1/04                         |      | 1/04          |             |
| 31/04                        |      | 31/04         |             |
| 審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 4 頁) |      |               |             |

(21) 出願番号 特願平11-258375

(22) 出願日 平成11年9月13日 (1999.9.13)

(71) 出願人 000204181

太陽化学株式会社

三重県四日市市赤堀新町9番5号

(71) 出願人 590001452

国立がんセンター総長

東京都中央区築地5丁目1番1号

(71) 出願人 598004952

医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構

東京都千代田区霞が関3丁目3番2号 新

霞が関ビル9階

(72) 発明者 若林 敬二

東京都目黒区東が丘2-5-28 国立がん

センター宿舎 RG401号

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤

(57) 【要約】

【課題】 ヘリコバクター属細菌に起因する胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防に安全で、且つ有効な薬剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 ヘリコバクター属細菌に対し凝集活性を持つ因子と酸分泌抑制剤併用することにより上記課題を解決する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ヘリコバクター属細菌に対する凝集活性因子及び酸分泌抑制剤を含有することを特徴とする胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

【請求項2】 凝集活性因子が鳥類卵由来のポリクロナル抗体である請求項1記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

【請求項3】 酸分泌抑制剤がヒスタミンH<sub>2</sub>受容体遮断剤である請求項1又は2記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

【請求項4】 酸分泌抑制剤がプロトン・ポンプ・インヒビター (PPI) である請求項1〜3いずれか記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

【請求項5】 ヘリコバクター属細菌がヘリコバクター・ピロリ、ヘリコバクター・シナエディ、ヘリコバクター・フェンネリアエ、ヘリコバクター・ヘイルマンニイ、ヘリコバクター・ラビニイ、ヘリコバクター・フェリスからなる群より選ばれる少なくとも1種である請求項1〜4いずれか記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、ヘリコバクター属細菌に対する凝集活性因子と酸分泌抑制剤を含有することを特徴とする胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 1983年MershallとWarrenが胃炎、胃潰瘍患者の胃生検材料からヘリコバクター・ピロリ菌が効率的に検出されること (Warren JR, Marshall BJ: Lancet, 1273~1275 (1983)) を報告して以来、胃炎、胃又は十二指腸潰瘍の発症にヘリコバクター属細菌が関わっていることが次第に明らかとなってきた。現在では胃潰瘍の治療としてヘリコバクター属細菌を除菌することが、潰瘍の再発を防止し完全な治療であるとされている。ヘリコバクター属細菌の除菌療法として以前から様々な方法が考えられている。ヘリコバクター属細菌は *in vitro* ではペニシリン、セファロスポリン、マクロライド、ニトロイミダゾールなど抗生物質に感受性があるが、*in vivo* では薬剤を単独で投与しても十分な除菌効果が得られない。その理由として、投与された抗生物質の抗菌活性が胃酸により減弱すること、粘液層内に存在する菌体に対して有効な濃度の抗生物質が到達しないこと、菌体が薬剤耐性を獲得することなどが考えられる。そこで、抗生物質を数種類組み合わせた治療が行われていた。3剤併用した場合、高い除菌率を得ることができたが、下痢などの副作用発現率が高く、薬剤コンプライアンスの低下を招き、且つ耐性菌の発生率も高く、一般的に広く用いられなかった。

【0003】 その後、新しい酸分泌抑制剤であるプロトン・ポンプ・インヒビター (PPI) はヘリコバクター属細菌に対して抗菌効果があることが知られ、除菌療法として用いられた。しかしPPIの抗菌力は抗生物質より除菌効果が低いため、抗生物質や抗原虫剤を加えて除菌する方法が取り入れられた。抗生物質として、βラクタム剤 (ペニシリン、アンピシリン等)、マクロライド剤 (エリスロマイシン、クラリスロマイシン等)、アミノグリコシド剤 (ストレプトマイシン)、テトラサイクリン剤、ビスマス剤が用いられている。現在では、新しい3剤併用療法であるPPIと抗生物質2剤の組み合わせが主流であり、かなり高い除菌効果を示しており、以前の3剤併用療法より副作用発現率も低い。しかし、この方法は依然として抗生物質耐性菌を作ってしまうという問題や副作用の問題等が少なからずあり、絶対安全な治療とはいえない為、安全で且つ除菌効果の高い方法が待ち望まれている。

【0004】 酸分泌抑制剤として近年よく使用されているヒスタミンH<sub>2</sub>受容体遮断剤は、ヘリコバクター属細菌に対し抗菌効果はない。これらを解決する方法として、以前から特定の菌を免疫した哺乳動物の抗体又は鳥類由来の抗体が、その細菌の感染予防及び除菌に対し有効であることが報告されている (H. Hatta, M. Kim and T. Yamamoto: Japanese Journal of Dairy and Food Science, 41 (16), 217~221 (1992))。更に、本ヘリコバクター属細菌に対しても哺乳動物の抗体又は鳥類由来の抗体は食品成分のため安全で且つ有効な方法である事が論じられている (開平4-275232)。しかしながら、さらに効果の高い方法が望まれている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、ヘリコバクター属細菌に起因する胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防に安全で、且つ有効な薬剤を提供することにある。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を行った結果、ヘリコバクター属細菌に対し凝集活性を持つ因子と酸分泌抑制剤を併用することにより極めて安全且つ有効に除菌できることを見だし本発明を完成するに至った。即ち本発明は、従来の薬剤併用療法と比べ安全で且つ有効な、胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤である。

## 【0007】

【発明の実施の形態】 本発明におけるヘリコバクター属細菌とは、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*)、ヘリコバクター・シナエディ (*Helicobacter cinaedi*)、ヘリコバクター・フェンネリアエ (*Helicobacter fennelliae*)、ヘリコバクター・ヘイ

ルマンニイ (*Helicobacter heilmannii*)、ヘリコバクター・ラビニー (*Helicobacter rappini*)、ヘリコバクター・フェリス (*Helicobacter felis*) など細菌分類学上ヘリコバクター属に分類される細菌をさす。

【0008】本発明における凝集活性因子とは、上述のヘリコバクター属細菌に対し凝集活性を有する物質を指し、例示すれば、特に限定するものではないが、哺乳動物の初乳、常乳ならびに血液に含まれるポリクローナル抗体、又は鳥類卵由来のポリクローナル抗体が挙げられ、好ましくは、安全性が高く、且つ大量生産が可能な鳥類卵由来のポリクローナル抗体が挙げられる。本発明における酸分泌抑制剤とは、PPIやH<sub>2</sub>受容体遮断剤が挙げられ、好ましくはPPIである。PPIを特に限定するものではないが、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール等が挙げられ、好ましくはオメプラゾールである。又、H<sub>2</sub>受容体拮抗剤としてファモチジン、塩酸ラニチジン、シメチジン等が挙げられ、好ましくはファモチジンである。

【0009】本発明における凝集活性とは、ヘリコバクター属細菌と特異的に反応することにより見られる凝集力のことである。具体的には、抗原抗体反応により引き起こされる凝集力のことをいう。本発明において凝集活性因子の濃度は、ヘリコバクター属細菌を特異的に凝集させる濃度以上であれば特に限定しない。使用目的、年齢、体重、症状等により異なるが、凝集抗体価256以上のポリクローナル抗体の場合、1回当り10mg〜10g/50kg B. W. を経口投与すると胃炎および十二指腸潰瘍のような上部消化管に対し特異的且つ強力な治療および予防効果を発揮し、又、副作用は全くない。又、酸分泌抑制剤の濃度は、酸性環境にある消化器管内のpHを4以上にする濃度であれば特に限定しない。薬剤、年齢、体重、症状等により異なるが、好ましくはオメプラゾールを1回当り20mg〜50mg/50kg B. W. 投与するのが望ましい。又、本発明の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤は剤形を限定するものではなく、錠剤、カプセル剤、散剤等の剤形を適宜選択できる。又、それに用いる賦型剤は特に限定するものではなく、一般的な製剤に用いられる賦型剤の中から適宜選択し用いることが出来る。又、本剤の投与経路は経口投与が有効である。以下、本発明についてより詳細

に説明する。ただし、これらによって発明を制限するものではない。

#### 【0010】

【実施例】実施例1. ヘリコバクター・ピロリ菌の調製  
特定抗原として、ヘリコバクター・ピロリ ATCC 43504菌体を用い、選択培地 (Blood Agar Base No. 2 (OXOID社製)、7%馬脱糞雑血清 (NBL社製)) に加え、37℃、10%CO<sub>2</sub> 条件下で5日間培養した。

#### 実施例2. 抗ピロリ菌卵黄抗体の調製

実施例1記載のヘリコバクター・ピロリを1ml当り約10<sup>8</sup>個菌体が含まれるよう調製し、これを抗原液とした。産卵鶏1羽に対しこの抗原1mlを筋肉注射し、その後8週目に再度抗原を投与 (ブースター) した。ブースター後4週目から3ヶ月間にわたり鶏卵を集め、その卵黄を分離した。卵黄はホモミキサーにより均質化し、この溶液を卵黄液とした。得られた卵黄液1kgに対し水1kgを加え均質化し、そこに0.15%のノイカギーナン水溶液を4kg加え攪拌後2時間静置した。静置後、8000rpm × 20分間の遠心分離を用い、その上清より約5kgの卵黄水溶性蛋白質を得た。得られた卵黄水溶性蛋白質溶液1Lに硫酸ナトリウム150gを少しずつ加え溶解した後、30分間静置し遠心 (常温、8000rpm × 15分間) する。上清を捨て、沈殿物に10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> バッファー200mlを加え溶解する。得られた溶液を用い上記同様の方法にて再度塩析を行った。本溶液は10mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> バッファーを用い一晩透析を行い、得られた溶液を凍結乾燥し、抗ピロリ菌卵黄抗体を得た。得られた粉末は、ゲル濾過法 ("蛋白質1", 日本生化学会編、第11章、東京化学同人 (1990)) により全蛋白質に対する抗体の割合が90%以上であることを確認した。

【0011】試験例1. 抗ピロリ菌卵黄抗体の凝集活性  
実施例2で得られた抗ピロリ菌卵黄抗体の凝集抗体価を、実施例1で得られた菌体を用い測定した。又、交差性をみるため *S. mutans* 菌 (特開平4-71465) を用い、同様に実施例2で得られた抗ピロリ菌卵黄抗体の凝集抗体価を測定した。結果を表1に示す。

#### 【0012】

##### 【表1】

| 菌種               | 凝集抗体価  | ブースター後の凝集抗体価 |     |     |     |
|------------------|--------|--------------|-----|-----|-----|
|                  | ブースター時 | 2週           | 4週  | 8週  | 20週 |
| <i>H. pylori</i> | 16     | 64           | 256 | 256 | 256 |
| <i>S. mutans</i> | <2     | <2           | <2  | <2  | <2  |

【0013】表1の結果より、実施例2で得られた抗ピ

ロリ菌卵黄抗体は、中性 (pH7) の条件でミュータン

ス菌に対しては凝集活性を示さないが、ピロリ菌体に対し高い凝集活性を示すことが確認された。

試験例2. ピロリ菌感染スナネズミを用いたピロリ菌除菌効果試験

スナネズミ (Mongolian gerbil (Meriones unguiculatus) MGS/Sea (SPF))、7週齢、雄 (日本クレア (株) 社製) を用い、実施例1記載の方法により得られたH. pyloriを平山らの方法 (Journal of Gastroenterology, 31 (5), 755 (1996)) に従い投与しH. pyloriの感染を行った。投与1ヶ月後ピロリ菌に感染した上記スナネズミを5群に分け (1). 生理食塩水、(2). 実施例2で得られた抗ピロリ菌IgY溶液 (2mg/10g

B. W.)、(3). PPI (20μg/10g B. W.)、(4). 実施例2で得られた抗ピロリ菌IgY (2mg/10g B. W.) + PPI (20μg/10g B. W.)、(5). 糖で被覆した抗体顆粒 (特開平4-169539) の各サンプルを1日2回40日間投与した。その後屠殺し胃を開き、肉眼所見、胃表面組織のCLOテスト (国際試薬 (株) 社製)、胃組織中のピロリ菌培養法 (Skirrow培地、37℃、48時間、微好気培養) により陽性の匹数をカウントし除菌効果 (陽性の匹数/全匹数 (14匹)) を判定した。結果は表2に示す。

【0014】

【表2】

|                | 肉眼所見  | CLO test | 培養法   |
|----------------|-------|----------|-------|
| (1). 生理食塩水     | 13/14 | 13/14    | 13/14 |
| (2). IgY       | 12/14 | 12/14    | 13/14 |
| (3). PPI       | 9/14  | 10/14    | 10/14 |
| (4). IgY + PPI | 3/14  | 3/14     | 3/14  |
| (5). 特許        | 11/14 | 11/14    | 11/14 |

【0015】表2の結果より、胃に感染したピロリ菌に対しIgYのみでは除菌が出来なかったが、PPIを併用することにより効果的に除菌することができるようになった。

【0016】本発明の実施態様ならびに目的生成物を挙げれば以下の通りである。

(1) ヘリコバクター属細菌に対する凝集活性因子及び酸分泌抑制剤を含有することを特徴とする胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

(2) 凝集活性因子が鳥類卵由来のポリクローナル抗体である前記(1)記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

(3) 酸分泌抑制剤がヒスタミンH<sub>2</sub>受容体遮断剤である前記(1)又は(2)記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

(4) 酸分泌抑制剤がプロトン・ポンプ・インヒビター

(PPI)である前記(1)又は(2)記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

(5) ヘリコバクター属細菌がヘリコバクター・ピロリ、ヘリコバクター・シナエディ、ヘリコバクター・フェンネリアエ、ヘリコバクター・ヘイルマンニ、ヘリコバクター・ラビニ、ヘリコバクター・フェリスからなる群より選ばれる少なくとも1種である前記(1)～(5)いずれか記載の胃炎・胃又は十二指腸潰瘍治療・予防剤。

【0017】

【発明の効果】本発明は、ヘリコバクター属細菌に対する凝集活性因子と酸分泌抑制剤を用いることにより、ヘリコバクター属細菌に対する強い除菌効果を発現するもので、安全で且つ効果的なヘリコバクター属細菌の除菌法につながるものである。

フロントページの続き

(72)発明者 田中 淑子  
三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

(72)発明者 堀江 健二  
三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

(72)発明者 阪中 専二  
三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

(72)発明者 レカ・ラジュ・ジュネジャ  
三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

Fターム(参考) 4C084 AA20 MA02 MA52 NA05 NA07  
ZA681 ZA682 ZC411 ZC441  
4C085 AA13 BA20 CC05 DD38 DD41  
EE03 GG08